

Ibuprofen

alias:brufen, ibular, ibumethin, ipren, nurofen

Hansen, Poul Erik

Published in:

Skrift / Roskilde universitetscenter, Institut for biologi og kemi

Publication date:

1991

Document Version

Tidlig version også kaldet pre-print

Citation for published version (APA):

Hansen, P. E. (1991). Ibuprofen: alias:brufen, ibular, ibumethin, ipren, nurofen. *Skrift / Roskilde universitetscenter, Institut for biologi og kemi, 18, 1-11.*

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact rucforsk@kb.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

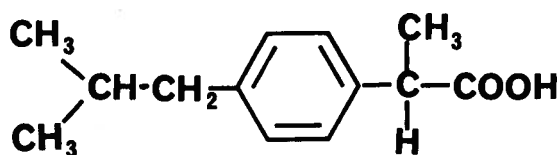
Forord

IBUPROFEN teksten er tænkt som et tillæg til SMERTEKEMI, Skrifter fra Institut I, nr. 5, RUC (1987). SMERTEKEMI omtales som S.K. i teksten. Ligeledes henvises til Organisk Kemi, En akademisk begynderbog af Bodil Jerslev, Forlaget Drewsen. Denne forkortes til BJOK. Det foreliggende skrift er et supplement, idet det nyeste håndkøbsanageticum, Ibuprofen, er omtalt. Det er også en udvidelse i den forstand, at indholdet er noget vanskeligere tilgængeligt end i S.K..

TILLÆG TIL SMERTEKEMI

IBUPROFEN

alias: Brufen, Ibular, Ibumethin, Ipren, Nurofen



Et nyt smertestillende middel

eller "Da ying og yang kom til kort"
eller "Derfor skal man anvende optisk rene lægemidler"

Poul Erik Hansen, Institut for Biologi og Kemi, RUC

September 1991

Ibuprofen sælges under følgende navne:

Nurofen (Astra)

Ibumethin (Alfred Benzon-Ferrosan)

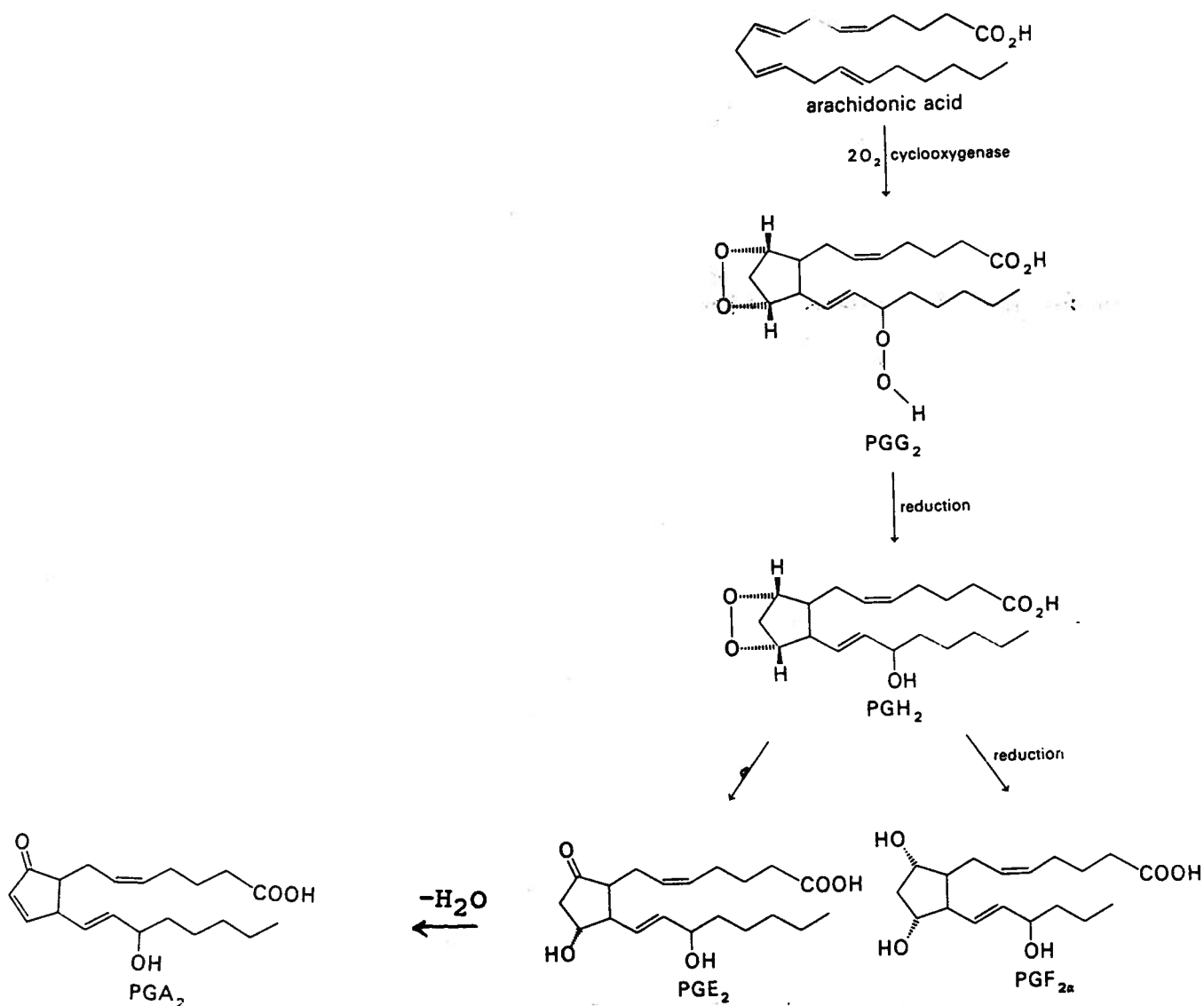
Brufen (Boots)

Ipren (DAK)

Ibular (Danapharm)

Merck Index giver dette navn for ibuprofen: α -methyl-4-(2-methyl-propyl)benzene acetic acid

Prostagladinsyntese



Indledning

Dette tillæg fortæller om et forholdsvis nyt smertestillende middel, ibuprofen. Det kan fås i håndkøb under forskellige navne (se venstre side).

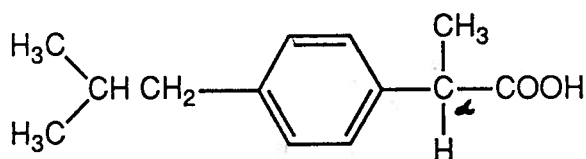
Afsnittet giver en kort gennemgang af hvordan det optages i organismen, bindes, omsættes og ikke mindst hvordan det virker.

Samtidig beskrives kort nogle af de mere medicinske aspekter såsom bivirkninger og interferens med andre medikamenter. Ibuprofen hører til gruppen af medikamenter, der sælges som en racemisk blanding endskønt kun den ene af de to komponenter er aktiv.

Dette generelle fænomen behandles også.

Ibuprofen er et smertestillende, antiinflammatorisk og antipyretisk lægemiddel, der oprindeligt var udviklet mod reumatiske lidelser, men som i de seneste år er blevet markedsført som et receptfrit generelt analgetikum.

Ibuprofen (2-(4-isobutylphenyl) propionsyre)



Ibuprofen

er et derivat af propionsyre. Ibuprofen ligner i sin effekt meget acetylsalicylsyre (ASA). Det hæmmer ligesom ASA dannelsen af prostaglandiner. Virkningen af ibuprofen og ASA er nu nogenlunde fastlagt. Prostaglandiner dannes ud fra arachidonsyre. Prostaglandinerne forøger sensibiliteten af smertereceptorerne (se S.K. s.15). Ibuprofen virker ved at hæmme et enzym, cyclooxy-

Spørgsmål: Hvilken type af reaktionsorden, når det gælder for svinden af ibuprofen, vil man gætte på ud fra grafens forløb i Fig. 1?

Det er interessant at nogle af de lægemidler man får fra naturen er optisk rene. Dette gælder f.eks. (-)-morfin (se. S.K. 11v).

Opgave: Identificer de asymmetriske kulstofatomer i Metabolit A og B!

Spørgsmål: Hvilken type af reaktion kan man sige, der i princippet er involveret i omdannelse af ibuprofen til metabolit A og B?

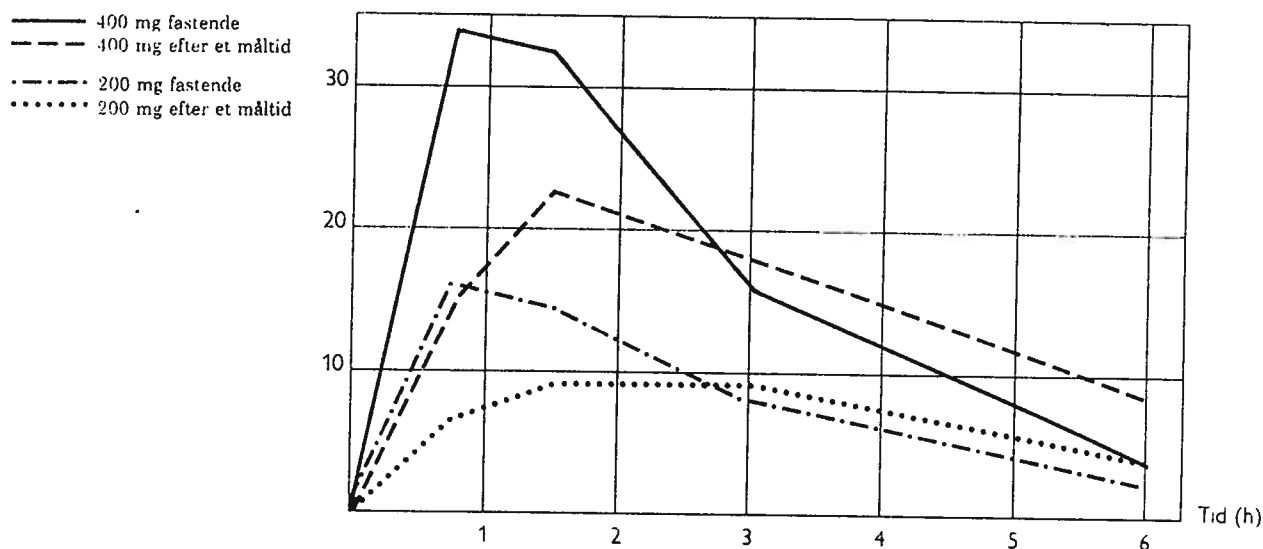
Metabolit A hedder 2[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl] propionic acid og metabolit B hedder 2[4-(2-carboxypropyl)phenyl] propionic acid

genase, der indgår i omdannelsen af arachidonsyre til prostaglandin.

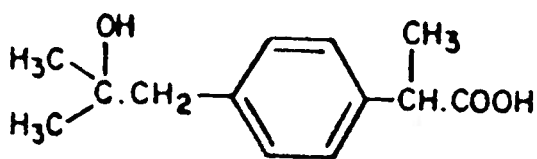
Optagelse og metabolisering

Ibuprofen absorberes hovedsagelig gennem tyndtarmen. I blodet findes det for 99%'s vedkommende bundet til proteiner, som f.eks. serum albumin. Halveringstiden for ibuprofen i serum er ca. 2 timer på en tom mave. Det ses af Figur 1 at den er noget længere på en fuld mave.

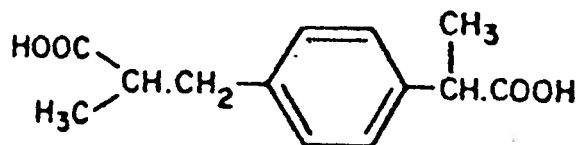
Figur 1. Serumkoncentrationer ($\mu\text{g/ml}$) af ibuprofen



Ibuprofen udskilles via nyrene i form af to metabolitter A og B. Det har vist sig at metaboliserings og udskillelseshastigheden er ens for gamle og unge.



Metabolit A



Metabolit B

(+) betyder at stoffet drejer planpolariseret natriumlys til højre.

Når man laver et højredrejende stof, der kun indeholder et asymmetrisk kulstof, om til et andet, ved man ikke om det nye stof også er højredrejende. Det er imidlertid sådan, at hvis det højredrejende forbliver højredrejende kan man også regne med at det venstredrejende forbliver venstredrejende. Når der imidlertid indføres et ekstra asymmetrisk kulstofatom kan man få helt nye drejningsvinkler og da de to fremkomne stoffer er diastereomere kan de godt begge være højredrejende, men med forskellig drejningsvinkler.

Stereoselective distribution of ibuprofen

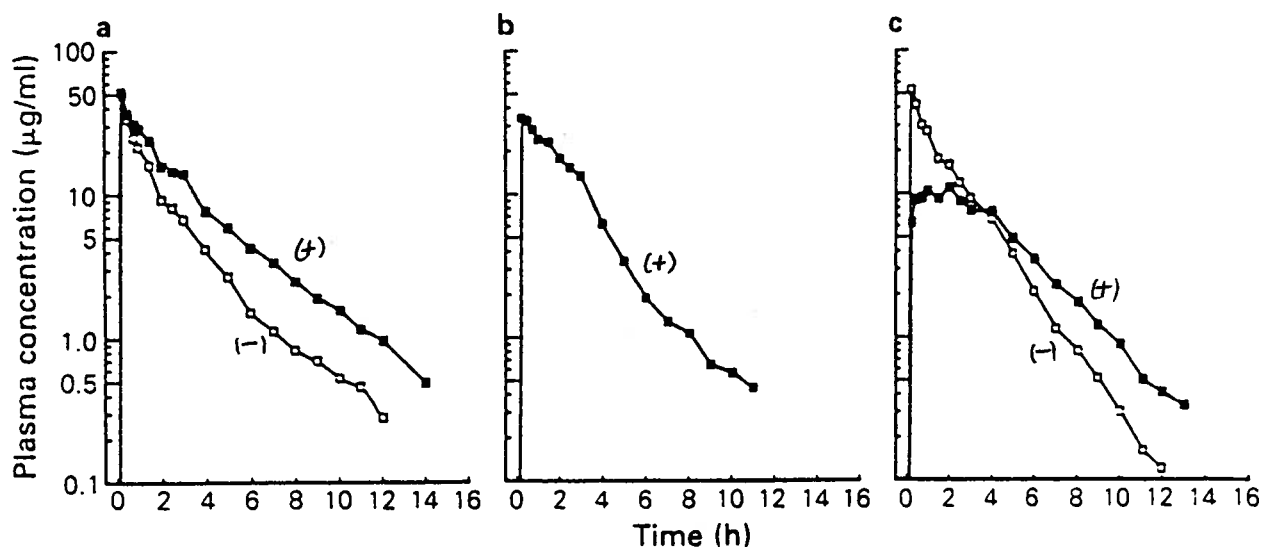


Fig.2 Plasmakonzentration efter oral indtagelse af a) 800 mg racemisk ibuprofen b) 400 mg (+)-enantiomer c) 400 mg (-)-enantiomer. ■ = (+) og □ = (-).

Ibuprofen indeholder et asymmetrisk kulstofatom. Det findes derfor både på en (+) og en (-)-form. Det medikament som man køber er en racemisk blanding, altså indeholdende lige meget af (+)- og (-)-formen. Der er imidlertid ikke noget i vejen for at fremstille optisk rent ibuprofen. Det kan enten gøres ved at skille den racemiske blanding eller det kan gøres ved hjælp af stereospecifik syntese (se senere).

Når man spiser de rene enantiomerer, enten (+)-ibuprofen eller (-)-ibuprofen (som jo drejer planpolariseret lys lige meget hver sin vej) viser det sig at de metabolitter på A og B form, der findes i urinen, alle drejer planpolariseret lys til højre (se Tabel 1).

Tabel 1

Forbindelse	Metabolit A	Metabolit B
(+)-ibuprofen	+35.4	+47.2
(-)-ibuprofen	+2.8	+7.2

Man skal lægge mærke til at metabolit B indeholder et ekstra asymmetrisk kulstofatom og dette kunne for B metabolittens vedkommende forklare hvorfor man får en ændring i drejningen. Dette er imidlertid ikke tilfældet for A-formens vedkommende. Dette var indtil for nylig et lille mysterium, men der sker en omdannelse af (-)-formen til (+)-formen i leveren. Det ses af Fig. 2 (venstre) at (+)-formen forbliver (+)-form, hvorimod (-)-formen omdannes til en blanding af (+)- og en (-)-form. Det er interessant at bemærke, at i leveren konjugeres og udskilles ibuprofen, men ikke alt udskilles straks og en del føres tilbage til blodet.

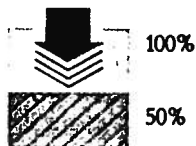


Hvorfor lige dig?

Menstruationen er særlig smertefuld og ubehagelig for 38% af alle kvinder.

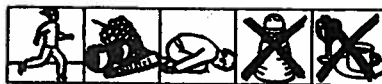
Her er årsagen:

Koncentrationen af prostaglandin kan sænkes op til 50% med Ibumetin (ibuprofen).



Smerten fremkaldes af stoffet prostaglandin, som får livmoderen til at trække sig sammen i kraftige krampes.

Når netop du oplever smerter og ubehag ved menstruationen, er det sikkert, fordi du har en højere koncentration af prostaglandin end normalt. Derfor gør du klogt i at vælge Ibumetin, når du tager tabletter mod smerterne. For Ibumetin består af ibuprofen, som dæmper prostaglandinet og dermed årsagen til menstruationssmerterne. Husk også at holde din krop stærk og sund - med rigtig kost, god motion og meget lidt salt.



Lad din næste menstruation blive anderledes: Ibumetin 200 mg fås i håndkøb på apoteket, hvor du også kan hente en ny, informativ brochure.

Ibumetin

-gør ondt bedre



Ibumetin kan også tages mod hovedpine, tandpine, muskel- og ledsmerter. Dosering voksne: 1-2 tabletter (højest 6 i døgnet). Virker febernedsettende. Forsigtighed ved mavesår. Bør ikke anvendes ved overfølsomhed overfor acetylsalicylsyre. Bør kun efter lægens anvisning tages med vanddrivende midler og lithium præparater. Hvis smerterne varer over 1 uge, bør lægen rådspørges. Bør kun anvendes til børn under 15 år efter lægens anvisning. Opbevares utilgængeligt for børn. Priser: 20 stk.: 24,40 kr., 50 stk.: 50,75 kr., 100 stk. (børnesikret): 81,55 kr.

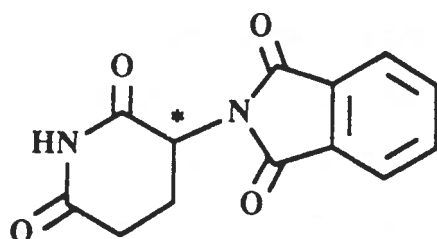
Producers af Benzon Pharma , markedsføres af A/S Ferrosan  df. 31 69 21 11.

Ibuprofen som lægemiddel

De tre smertestillende midler ASA, paracetamol og ibuprofen er nogenlunde lige gode smertestillere og der vil ikke blive gjort forsøg på at fortælle de små individuelle forskelle. Ibuprofen er særlig velegnet mod f.eks. menstruationssmerter, der netop skyldes tilstedeværelse af prostaglandiner. Det er vist, at $\text{PGF}_{2\alpha}$ (se v.1) er den prostaglandin, der forårsager menstruationssmerter. $\text{PGF}_{2\alpha}$ forårsager kraftige sammentrækninger af livmoderen. Ibuprofen har derfor en dobbelt virkning, idet det foruden smertelindring også mindsker trykket på livmoderen.

Ibuprofen har et minimum af uønskede side-effekter. Dog må det ikke bruges af gravide kvinder i tredje trimester etc. Brugere, der er overfølsomme overfor ASA, vil også typisk være overfølsomme overfor ibuprofen. Både ASA og ibuprofen kan give anledning til maveblødning. Dette er en hel generel effekt for stoffer, der hæmmer prostaglandinsyntesen. Prostaglandinerne mindsker syre-ekskretionen og øger sekretionen af det beskyttende slimlag, der dækker indersiden af mavesækken. Nogle af disse ting advares der også mod i reklamerne (se venstre side). En mere udførlig liste får man ved at kigge i Lægemiddelkataloget.

Ibuprofen er relativt ugiftigt og den dødelige dosis ligger så højt som 40 g svarende til 200 normale tabletter. Ved at indtage ca. 15 g bliver man bevidstløs. Da ibuprofen ligesom de andre smertestillende midler er håndkøbsmedicin og derfor typisk indtages uden lægekontrol er det vigtigt at de ikke interfererer eller forstyrrer virkningen af andre medikamenter. Krydsforsøg med f.eks. natrium pentobarbital (nembutal) (se S.K. s.6v) viste at ibuprofen ikke påvirkede virkningen af sovemidlet.



thalidomid

Når man taler om forskellig binding, virkning etc. kan det måske i første omgang undre, da der er tale om to enantiomere forbindelser, der jo er spejlbilleder af hinanden og som har ens kemiske egenskaber. De kan som bekendt skelnes ved hjælp af plan-polariseret lys men også ved hjælp af andre midler der er chirale og naturen er ofte chiral. De fleste aminosyrer er L-former (se S.K. s. 17v) og sukkerarterne er D-former etc. Se også appendix om adskillelse af enantiomerer.

Hvad angår binding af (+)- og (-)-formen findes der ingen data for ibuprofen, men der findes data for andre lignende forbindelser. For pentobarbital (nembutal se S.K. v6) er R-formen bundet 63% til serum albumin, hvorimod S-formen er bundet for 73.5% vedkommende. For chloroquine, som er basisk, er (+)-formen bundet 67%, hvorimod kun 49% af (-)-formen er bundet.

Indvirkning kunne foregå på den måde at den ene kan omdannes af et enzym, men at den anden kun kan bindes til enzymet men ikke kan omsættes. På denne måde blokerer den uvirksomme for den virksomme. I receptorsprog siger man at den, der kan omdannes, er en agonist, hvorimod den, der bindes men ikke omdannes, kaldes en antagonist.

Lægemidlers stereokemi

Vi har allerede set at ibuprofen er en racemisk blanding. Det samme er tilfældet med mange andre lægemidler. På verdensplan er det sådan at cirka halvdelen af alle lægemidler der findes på enantiomere former. Indtil for nylig blev det ikke anset for at være et problem. Det har imidlertid vist sig at thalidomid katastrofen (se S.K. s.6v) sandsynligvis kunne have været undgået, hvis man kun havde anvendt (+)-enantiomeren i stedet for den racemiske blanding. Forsøg med mus og rotter har vist, at det kun var (-)-formen, der gav fosterskader, men at det er (+)-formen, der er den aktive.

I det følgende vil vi se lidt på hvordan de to enatiomere kan opføre sig forskelligt. De to enantiomere kan have væsentligt forskellige biologiske effekter. Man taler om at de to enantiomere udviser stereoselektivitet. Denne forskel giver sig primært udtryk ved forskelle i binding, virkning og forskelle i metabolismering. Binding sker primært til proteiner. Disse bindingssteder er ofte chirale og kan derfor binde de to enantiomerer forskelligt. Hvis virkningen er forbundet med binding til en receptor (se S.K. s.11) er det også klart at de to enantiomere bindes forskelligt. Metaboliseringen kan være forskellig (se afsnit om ibuprofen). Derudover er det vist at (+)-ibuprofen konjugeres hurtigere til glucuronsyre end (-)-formen (om glucuronid dannelse se S.K.36). Derudover kan nedbrydningen af den ene enantiomer i princippet påvirkes ved tilstedeværelse af den anden. Sammenfattende kan man sige at de to enantiomere former opfører sig forskelligt som lægemidler. I bedste fald køber man et me-

Fra 1992 har US Food and Drug Administration indført et sådant krav.

Begrebet enantiomer stammer egentlig fra krystallografien. Det viser sig ofte, at de to enantiomerer har krystaller, der er hinandens spejlbilleder. Et eksempel er surt ammoniummalat (saltet af æblesyre).

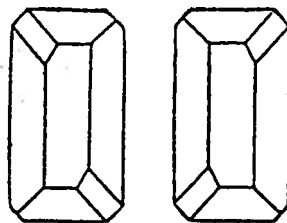


Fig. . . . Surt l- og d-ammoniummalat.

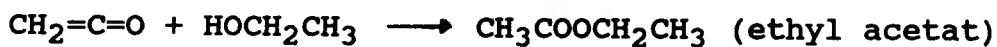
dikament, der indeholder en passiv forurening (den anden enantiomer). I værste fald er den anden enantiomer skadelig. I parantes bemærket er en firkantet opfattelse af ying og yang begrebet med en afvejning af + og - altså ikke gyldig her. Et generelt krav er blevet formuleret, et krav som sandsynligvis snart lovfæstes i Danmark. Det går ud på at alle effekter af de to rene enantiomere former skal undersøges, inden et lægemiddel, der er en enantiomerblanding, kan godkendes. Et endnu mere vidtgående krav er at medikamentet kun må indeholde den aktive form. Dette er på nuværende tidspunkt meget kostbart. Syntetiske anstrengelser for at lave optisk rene forbindelser er imidlertid ved at lykkes (se appendix).

APPENDIX

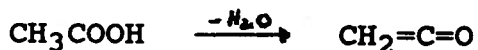
Fremstilling af optisk rene forbindelser

Optisk rene stoffer kan enten fås ved at resolve en racemisk blanding ved hjælp af enzymer eller ved hjælp af stereospecifik syntese. Den sidste metode kan illustreres ved hjælp af ibuprofen:

Keten, $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$, kan reagere med en alkohol, f.eks. ethanol og give en ester:



Keten kan f.eks. dannes ud fra eddikesyre ved vandfraspaltning:

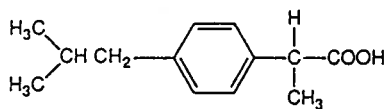


Reaktionen mellem keten og ethanol er altså blot en anden men mere effektiv måde at danne ethyl acetat på. Ethyl acetat havde man jo også fået ved at reagere eddikesyre og ethanol, men i det tilfælde som en ligevægtsblanding (se S.K. s.10).

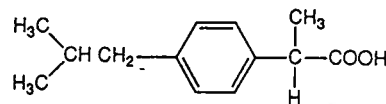
R og S nomenklatur

Alle substituenten ved det asymmetriske kulstof atom gives en prioritet: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{S} > \text{F} > \text{O} > \text{N} > \text{C}$ og indenfor substituenten startende med C: $\text{C}=\text{O} > \text{C}=\text{C}(\text{arom}) > \text{C}=\text{C} > \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{C}-\text{C} \\ | \\ \text{C} \end{array} > \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{C}-\text{C} \\ | \\ \text{H} \end{array} > \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}-\text{C} \\ | \\ \text{H} \end{array} >$

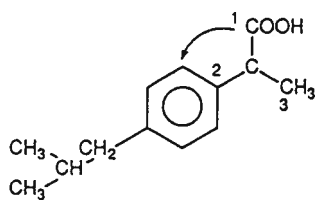
Man placerer derefter molekylet så substituenten med den laveste prioritet er længst væk fra en selv. Dernæst tegnes en cirkel startende med substituenten med højest prioritet osv. Hvis cirklen bevæger sig med uret kaldes forbindelsen R. Ibuprofen som eksempel. Ibuprofen tegnes først i Fischer projektion (se B.J.O.K s.102):



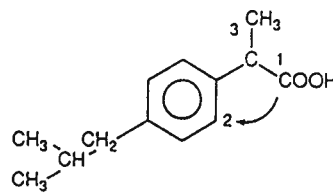
S - Ibuprofen



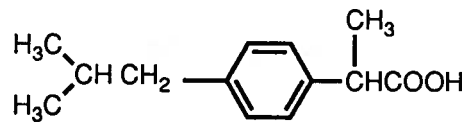
R - Ibuprofen



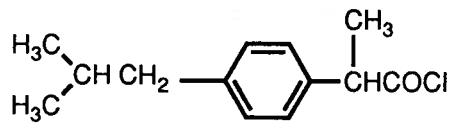
S - Ibuprofen



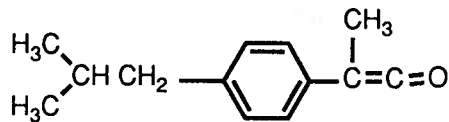
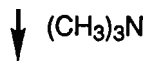
R - Ibuprofen



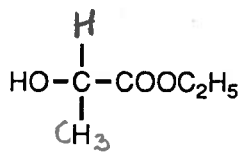
R, S - Ibuprofen



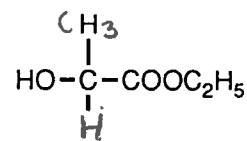
R, S - syrechlorid



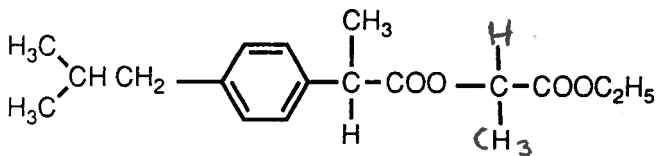
(keten)



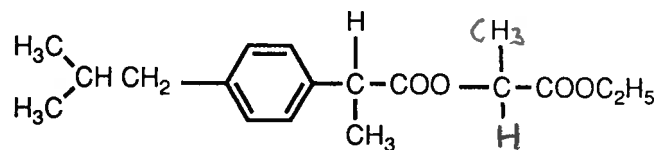
R - ethyl laktat



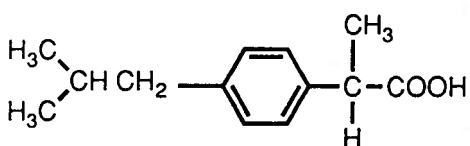
S - ethyl laktat



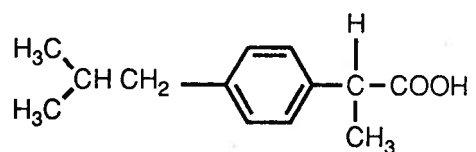
RR - ester



SS - ester



R - Ibuprofen



S - Ibuprofen

Opgave: Opskriv en detaljeret reaktion mellem ibuprofens syre
chlorid og trimethylamin!

R,S-ibuprofen betyder, at der er tale om en racemisk blanding. Når der her anvendes R og S istedet for (+) og (-) skyldes det, at der ikke er nogen enkel sammenhæng mellem (+) og (-) og konfigurationen. Derfor er det mere instruktivt at anvende R og S, da man så direkte kan konstruere de tilsvarende formler. Iøvrigt er R-formen venstredrejende, altså (-) og S-formen er højredrejende og altså (+) for ibuprofen.

Det viste eksempel er ekseptionelt i den forstand at induktionen er så godt som 100%. Normalt fås en dårligere induktion. Faktorer, der bestemmer hvor effektiv induktionen er:

- a) graden af asymmetri ved det asymmetriske center. I dette tilfælde er det asymmetriske center på laktaten og de fire substituentter er ret forskellige, H, OH, CH₃ og COOC₂H₅.
- b) Det allerede eksisterende center skal være nær det sted, hvor induktionen skal finde sted
- c) størrelsen af det reagens, der reageres med

En anden måde at lave adskillelsen på er at reagere ibuprofen, som jo er en syre med en optisk ren base som f.eks. (-) morfin og derefter adskille de to salte (+-) og (--) fra hinanden. Når de er adskilt, behandles saltet med stærk syre og vi har de to optisk rene ibuprofener. Der findes andre optisk rene alkaloider. Et par stykker er stryknin (se B.J. Organisk kemi s.99) og brucin (er stryknin med to methoxygrupper på den aromatiske ring).

Fremgangsmåden er relativ simpel. Racemisk ibuprofen behandles med SOCl_2 (thionyl chlorid) (se S.K. s.53v) så ibuprofen omdannes til det tilsvarende syrechlorid. Syrechloridet behandles med trimethylamin. Da aminen er tertiær kan der ikke dannes et amid, men i stedet sker der en fraspaltning af HCl (som i parentes reagerer med aminen) og der dannes en keten. Ketenen er interessant derved, at det i ibuprofen asymmetriske C- α kulstof nu er plant. De to enantiomerer giver derfor den samme keten. Ketenen reagerer derefter med en optisk aktiv alkohol S-ethyl laktat. Det viser sig så, at den dannede ester er en SS-ester med S konfiguration både ved C- α kulstoffet og ved OH kulstof i laktatdelen.

Hvis man bruger R-ethyl laktat fås RR-esteren. Ved altså at

bruge en optisk aktiv alkohol får man induceret en geometri ved

den optisk aktive alkohol får man induceret en geometri ved det asymmetriske C- α kulstof atom i ibuprofen. Nu kan SS-esteren hydrolyseres. Vi får så optisk ren S-ibuprofen samt S-ethyl laktat, der så kan bruges igen. I praksis laves RR-esteren ikke, da R-ibuprofen ikke er medicinsk aktiv.

Adskillelse af en racemisk blanding.

Adskillelse af en racemisk blanding.

En klassisk metode til at adskille en racemisk blanding i de optisk rene komponenter er at kombinere racematet med et stof, der f.eks. i naturen forekommer i optisk ren form. Når en racemisk syre, som f.eks. ibuprofen kombineres med en optisk aktiv alkohol fås to nye stoffer, der kan formuleres som RR og SR. Disse to er ikke længere spejlbilleder af hinanden (de kaldes diastereomerer) og har forskellige fysiske egenskaber. De kan derfor adskilles ved hjælp af metoder, der udnytter disse forskelle.

Opgave: Giv andre eksempler på optisk aktive alkaloider (indeholdende et asymmetrisk kulstof atom)!

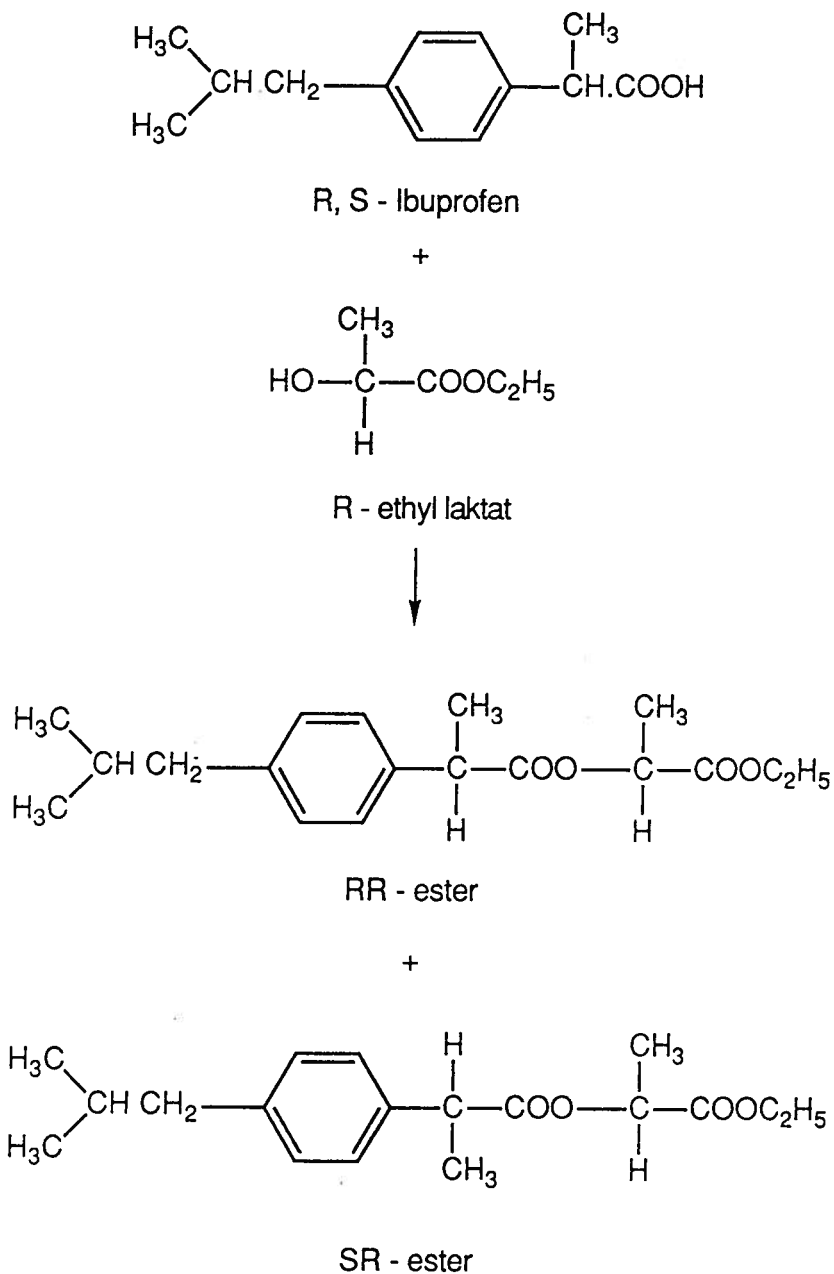
Opgave: Illustrer hvorfor (+-) og (--) former ikke længere er spejlbilleder af hinanden. Brug f.eks. (+) alanin, som det racemiske stof og R-mælkesyre som den optisk rene hjælpesyre.

Opgave: Opskriv hydrolysereaktionen af RR-esteren til R-ibuprofen!

Læg mærke til at med det valgte eksempel er det næsten de samme estere, der dannes her som i keten syntesen. Forskellen er, at med resolveringsmetoden skal de to estere adskilles og det kan godt være vanskeligt at gøre fuldstændigt.

Fraktioneret omkrystallisation betyder, at man gentager omkrystallisationen mange gange. Udbyttet kan ofte blive lavt.

Et skema for adskillelse af racemiske ibuprofen kunne derfor se ud som følger:



RR- og SR-formerne kan nu skilles f.eks ved fraktioneret omkrySTALLISATION, fordi de principielt har forskellig opløselighed. Når man har de rene RR og SR former hydrolyseres esteren og vi får ren R-ibuprofen samt ren S-ibuprofen samt R-ethyl laktat. Bemærk

at man på denne måde får både R og S ibuprofen, men det er kun S-formen, der er aktiv. Syntesen som beskrevet foran har altså den fordel, at den kan bruges til kun at give den rigtige isomer og man undgår et vanskeligt separationsproblem.

En nye teknik til adskillelse af enantiomerer benytter sig af søjlechromatografi. Søjlen kan være behandlet med human serum albumin, der er immobiliseret (altså sidder fast på søjlematerialet). Vi har allerede set at de to enantiomerer ofte bindes forskelligt til human serum albumin og på den måde kan man få en adskillelse af de to enantiomere ibuprofener.

Litteraturliste

Niel-Erik Foldberg, Poul Erik Hansen og Jens Josephsen, Smer-tekemi, Skrifter fra Institut I, RUC (1987) kaldet K.S i teksten
Bodil Jerslev, Organisk Kemi, en akademisk begynderbog, Forlaget Drewsen (1988) kaldet BJOK i teksten.

Jan Jørn Hansen, Chiral HPLC, Dansk Kemi 71, 301 (1990)

Nurofen, Information til Apoteket, Astra

Erich O. Mikkelsen, Stereokemi, et overset problem i medicinsk behandling og forskning, Ugeskrift for læger, 152, 2029 (1990)

R.D.Larsen et al., α -Hydroxy ester as Chiral Reagents, J.Amer.-Chem.Soc. 111, 7650 (1989)

Dennis F. Drayer, Pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between drug enantiomers in humans, Clin.Pharmacol Therapeutics, 40, 125 (1986).

E.J.D.Lee, K.Williams, R.Day, G.Graham og D.Champion, Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man, Br.J.clin.Pharmac. 19, 669 (1985).

Indholdsfortegnelse

acetylsalicylsyre 1,4	morfin v8
adskillelse 7,8	nembutal 4,v5
agonist v5	optisk rene forbindelser 6,7
ammonium maleat v6	overfølsomhed 4
analgetikum 1	paracetamol 4
antiinflammatorisk 1	prostaglandiner 1,4
antipyretisk 1	prostaglandinsyntese v1
arachidonsyre 1,2,v1	R og S nomenklatur v7
chiral v5	racemisk blanding 1,3,5,8,v8
cylooxygenase 2	racemisk 1,3
diastereomerer 8	serum albumin v6,9,10
dødelig dosis 4	side effekt 4
enantiomer 5,6,v6	smertereceptor 1
Fischer projektion v7	smertestillende 4
formel 1	stereoselektivitet 5
fraktioneret omkrystallisation 9	stereospecifik syntese 7
glucuronsyre 5	søjlechromatografi 9
halveringstid 2	thalidomid 5,v5
halveringstid 2	tyndtarm 2
handelsnavn v1	udskillelse 2
hydrolyse 9	virkning 1
induktion v8,8	
keten 7,8	
maveblødning 4	
menstruationssmerter 4	
metabolisering 2,3	

